

VIÊM GAN SIÊU VI

Viêm gan siêu vi (VGSV) là tất cả những biểu hiện lâm sàng do nhiều loại siêu vi có ái tính với tế bào gan gây ra hội chứng viêm và hoại tử.

Dựa vào biểu hiện lâm sàng và biến đổi xét nghiệm, VGSV được chia làm 2 loại:

- VGSV cấp: triệu chứng lâm sàng và bất thường về xét nghiệm chức năng gan kéo dài không quá 6 tháng.
- VGSV mạn: triệu chứng lâm sàng và bất thường về xét nghiệm chức năng gan kéo dài trên 6 tháng.

A. VIÊM GAN SIÊU VI CẤP

Hiện nay, có rất nhiều loại siêu vi gây viêm gan, nhưng trong điều kiện của Bệnh viện Bệnh nhiệt đới có thể xác định được HAV, HBV, HCV và HEV.

I. CHẨN ĐOÁN

I.1. Chẩn đoán sơ bộ

I.1.1. Dịch tễ

- Tiền căn gia đình: có người thân bị viêm gan.
- Tiền căn cá nhân: có quan hệ tình dục không bảo vệ, dùng chung kim tiêm, thủ thuật xuyên qua da, truyền máu từ 2 tuần đến 6 tháng trước khi có triệu chứng đầu tiên của bệnh.

I.1.2. Lâm sàng

- Vàng mắt, vàng da - niêm không quá 28 ngày
- Không sốt hoặc sốt nhẹ
- Mệt mỏi, uể oải
- Rối loạn tiêu hóa: nôn ói, chán ăn, đau hạ sườn phải
- Gan to và đau
- Đối với các thể nặng có thể phát hiện rối loạn tri giác, xuất huyết da - niêm, gan teo nhỏ...

I.1.3. Cận lâm sàng

AST (SGOT) và ALT (SGPT) gia tăng tối thiểu là gấp 2 lần trị số cao nhất của giới hạn bình thường. Thông thường, trong VGSV cấp, AST và ALT gia tăng từ 5 - 10 lần, có khi > 20 lần trị số cao nhất của giới hạn bình thường.

I.2. Chẩn đoán xác định

Dựa vào xét nghiệm huyết thanh và được thực hiện lần lượt như sau:

- Đầu tiên nên làm IgM anti-HAV, IgM anti-HBc và HBsAg
 - + IgM anti-HAV (+): VGSV A cấp.
 - + IgM anti-HBc (+): VGSV B cấp.
 - + HBsAg (+) đơn thuần: không kết luận được VGSV B (có thể là người mang mầm bệnh cũng có thể là VGSV B cấp và mạn).
- Sau đó, nếu IgM anti-HAV và IgM anti-HBc (-), chẩn đoán tạm thời là VGSV cấp không A - không B và làm tiếp anti-HCV và IgM anti-HEV.
 - + IgM anti-HEV (+): VGSV E cấp.
 - + Anti-HCV (+): VGSV C, nếu có thêm bằng chứng về chuyển huyết thanh thì kết luận là VGSV C cấp. Trong trường hợp anti-HCV (-), có thể làm HCV RNA để xác định chẩn đoán.

II. ĐIỀU TRỊ

Bệnh nhân nghi ngờ VGSV có các dấu hiệu nặng sau đây cần được nhập viện ngay để theo dõi và điều trị:

- Rối loạn tri giác
- Xuất huyết
- Rối loạn hô hấp
- Trụy tim mạch
- Nôn ói nhiều
- Không ăn uống được
- Sốt cao

Cần loại trừ các bệnh lý nội, ngoại khoa có vàng da niêm.

II.1. Chế độ ăn uống

- Khẩu phần nhiều đạm, nhiều đường, ít mỡ
- Không bia rượu

- Không nên kiêng ăn thái quá, khuyến khích bệnh nhân ăn nhiều lần, mỗi lần một ít, nếu cần, đổi bữa ăn chính vào lúc sáng và trưa, chiều tối nên ăn nhẹ.

II.2. Sử dụng các loại thuốc

- Hạn chế các loại thuốc có thể gây độc gan: không dùng corticoid, cẩn thận khi sử dụng phenobarbital, thuốc kháng lao, kháng sinh nhóm cyclin...
- Vitamin K₁: 10 mg/ngày tiêm bắp, 3-5 ngày khi prothrombin giảm < 60%.
- Cholestyramin: 1 gói (4 g) x 2 – 3 lần/ngày khi bệnh nhân có dấu hiệu ngứa.
- Các loại thuốc có nguồn gốc dược thảo như silymarin, biphenyl dimethyl dicarboxylat không gây độc và giảm transaminases có thể xem xét sử dụng trong VGSV cấp.
- Xem xét dùng lamivudine 100 mg/ngày, nếu như bệnh viêm gan siêu vi B cấp diễn tiến nặng hoặc rơi vào viêm gan tối cấp. Chưa có bằng chứng về lợi ích của tenofovir và entecavir trong viêm gan B tối cấp.
- Đối với viêm gan siêu vi C cấp, xem xét dùng peginterferon alfa 2a/2b hoặc interferon alfa. Nên bắt đầu điều trị ít nhất là 8 tuần sau khi có triệu chứng đầu tiên hay sau 12 tuần mà HCV RNA vẫn còn trên ngưỡng phát hiện. Liều dùng thường là peginterferon alfa 2a: 180 mcg/tuần, hoặc peginterferon alfa 2b 1,5 mcg/kg/tuần kéo dài 24 tuần. Không cần phối hợp với ribavirin.

II.3. Nghỉ ngơi

- Không cần thiết nghỉ ngơi tuyệt đối và hoàn toàn tại giường nhưng làm việc nặng, gắng sức làm cho bệnh diễn tiến phức tạp và kéo dài.
- Thời gian nghỉ ngơi nên kéo dài cho đến khi hết vàng da - mắt và transaminases < 2 lần so với trị số cao nhất của giới hạn bình thường.
- Không nên lao động nặng, gắng sức ít nhất là 3 tháng kể từ khi hết giai đoạn nghỉ ngơi.

II.4. Theo dõi thường xuyên về lâm sàng và xét nghiệm

II.4.1. Về lâm sàng

Diễn tiến của vàng da - mắt, rối loạn tiêu hóa, tình trạng uể oải, mệt mỏi, có hay không xuất huyết, phù chi, báng bụng, rối loạn tri giác...

II.4.2. Về xét nghiệm

- AST và ALT hàng tuần cho đến khi < 2 lần so với trị số cao nhất của giới hạn bình thường, sau đó mỗi tháng một lần, ít nhất trong 6 tháng. Nếu AST, ALT tiếp tục tăng hoặc kéo dài > 6 tháng, bệnh nhân có biểu hiện của bệnh viêm gan mạn tính.
- HBsAg, anti-HBs, anti-HCV mỗi 3 tháng. Nếu sau 6 tháng kể từ khi có biểu hiện viêm gan cấp, bệnh nhân vẫn còn HBsAg (+), hoặc anti-HCV (+) có nghĩa là bệnh viêm gan siêu vi cấp đã chuyển sang giai đoạn mạn tính. Nếu anti-HBs (+), IgM anti-HBc trở thành (-) có nghĩa là bệnh nhân VGSV B cấp có biểu hiện phục hồi.
- Prothrombin trong các thể nặng.
- Siêu âm bụng để phát hiện các bệnh gây tắc mật.

B. VIÊM GAN SIÊU VI MẠN

Hiện nay có 4 loại siêu vi gây VGSV mạn là HBV, HCV, HDV và HGV, tuy nhiên tại nước ta quan trọng nhất là HBV và HCV.

I. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ VGSV B MẠN TÍNH

I.1. Chẩn đoán

I.1.1. Dịch thể: giống như VGSV cấp

I.1.2. Lâm sàng

Chán ăn, mệt mỏi, đau nhức hạ sườn phải, hoặc không có triệu chứng.

I.1.3. Cận lâm sàng

- AST, ALT gia tăng và kéo dài > 6 tháng
- HBsAg (+) và kéo dài > 6 tháng
- IgM anti - HBc (-)

I.2. Điều trị

I.2.1. Chỉ định điều trị đặc hiệu

Cần đủ 2 tiêu chuẩn sau:

- Bệnh VGSV B mạn đang tiến triển với ALT (SGPT) > 2 lần trị số cao nhất của giới hạn bình thường.
- Siêu vi đang tăng sinh được xác định trong 2 trường hợp sau:
 - + HBsAg (+), HBeAg (+) và HBV DNA (+) $\geq 10^5$ copies/ml
 - + Hoặc HBsAg (+), HBeAg (-) và HBV DNA(+) $\geq 10^4$ copies/ml

Dựa vào sự tăng sinh của siêu vi B, để thuận tiện cho việc điều trị, có thể chia ra làm 2 loại VGSV B mạn: VGSV B mạn tính với HBeAg (+) và VGSV B mạn với HBeAg (-).

I.2.2. Phác đồ điều trị

- Bệnh nhân mới chưa điều trị bằng các thuốc chống siêu vi B:
 - + Thuốc: có thể chọn một trong 2 nhóm thuốc: thuốc uống gồm tenofovir (TDF), entecavir (ENT), thuốc tiêm peg-interferon alfa 2a (Peg-IFN alfa 2a).
 - + Liều dùng:

- ◇ TDF: 300 mg/ngày (uống), ENT: 0,5 mg/ngày (uống trên trước bữa ăn trên 1h hoặc trên 2h sau khi ăn),
- ◇ Peg-IFN alfa 2a 180 mcg/tuần, tiêm dưới da (bụng), trong 48 tuần. Ưu tiên dùng nhóm thuốc này ở phụ nữ trẻ muốn có con, nồng độ HBV DNA < 10^7 copies/ml, hoặc theo yêu cầu của bệnh nhân.

+ Thời gian điều trị:

- ◇ VGSV B mạn tính có HBeAg (+): thuốc uống kéo dài ít nhất là 12 tháng. Ngưng thuốc khi HBV DNA < 15 IU/ml (khoảng 80 copies/ml) và khoảng 6-12 tháng sau khi chuyển đổi huyết thanh (HBeAg dương tính trở thành âm tính hoặc xuất hiện anti-HBe dương tính).
- ◇ VGSV B mạn tính có HBeAg (-): thời gian điều trị khó xác định vì ngưng thuốc rất dễ bị tái phát, có thể kéo dài đến khi mất HBsAg.

- Bệnh nhân đã điều trị thuốc kháng virus lamivudine (LAM) 100 mg/ngày và/hoặc adefovir (ADV) 10 mg/ngày, không đáp ứng (sau 6 tháng dùng LAM nồng độ HBV DNA > 10^3 copies/ml hoặc sau 1 năm dùng ADV có nồng độ HBV DNA > 10^6 copies/ml, hoặc không thay đổi) hoặc nồng độ HBV DNA tăng > 10 lần so với lần trước (cách nhau 3-6 tháng), có thể chuyển sang LAM + TDF.
- VGSV B biến chứng xơ gan còn bù, nếu ALT tăng và nồng độ HBV DNA trên ngưỡng phát hiện, có thể dùng thuốc uống hoặc thuốc tiêm. Trong trường hợp dùng Interferon alfa cổ điển, có thể sử dụng 5MIU/ngày hoặc 10 MIU/lần, 3 lần/tuần, tiêm dưới da từ 6-12 tháng.
- VGSV B mạn tính biến chứng xơ gan mất bù, chống chỉ định sử dụng interferon/peg-interferon. Nên dùng TDF, ENT hoặc LAM + ADV.
- Trẻ em < 12 tuổi: nên dùng lamivudine 3 mg/kg/ngày, không vượt quá 100 mg/ngày hoặc interferon alfa 2a 6MIU/m² (không vượt quá 10MIU/lần), 3 lần/tuần.
- Trường hợp ALT trong khoảng 1-2 X ULN, nồng độ HBV DNA cao (> 10^6 copies/ml), có tiền sử gia đình liên quan đến HCC, nếu bệnh nhân chấp nhận và tuân thủ điều trị lâu dài, cần cân nhắc điều trị thuốc kháng virus cho bệnh nhân. Nên xem xét sinh thiết gan, hoặc Fibroscan, hoặc các xét nghiệm đánh giá mức độ xơ hóa để quyết định điều trị.

– Phụ nữ VGSV B đang được điều trị bằng thuốc uống và có thai: nên tiếp tục các thuốc nhóm B trong bảng phân loại của FDA (như tenofovir). Thận trọng và không khuyến cáo dùng tiếp lamivudine, adefovir, entecavir (nằm trong bảng C của FDA). Chống chỉ định dùng interferon/peginterferon cho phụ nữ có thai.

Bên cạnh điều trị đặc hiệu, khuyến bệnh nhân nên sắp xếp công việc để nghỉ ngơi, tránh lao động nặng, hạn chế các thuốc gây hại cho gan, không uống rượu bia. Đối với bệnh nhân có nồng độ ferritin trong huyết thanh cao nên giảm các thức ăn có chất sắt (thịt bò, đồ biển, rau muống, rau dền, các loại cải xanh...).

1.2.3. Theo dõi

- Trong thời gian điều trị: Các triệu chứng lâm sàng. Xét nghiệm: aminotransferases, creatinine, HBsAg, HBeAg, anti - HBe, mỗi 3 tháng. HBV DNA mỗi 6 tháng/lần.
- Sau khi ngưng điều trị: Triệu chứng lâm sàng. Xét nghiệm aminotransferases, HBsAg, HBeAg, anti - HBe, HBV DNA mỗi 3 – 6 tháng để đánh giá tái phát.

II. CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ VGSV C MẠN TÍNH

II.1. Chẩn đoán

II.1.1. Dịch tễ: giống như VGSV B mạn

II.1.2. Lâm sàng: giống như VGSV B mạn

II.1.3. Cận lâm sàng

- AST/ALT gia tăng và kéo dài >6 tháng.
- Anti-HCV (+)
- HCV RNA trên ngưỡng phát hiện, thực hiện bằng kỹ thuật PCR nhạy cảm nhất (định tính, định lượng, xác định genotypes).
- Nên thực hiện các xét nghiệm không xâm lấn để đánh giá xơ hóa hoặc xơ gan, và/hoặc Fibroscan trước khi điều trị. Nên xem xét việc làm sinh thiết gan để xác định thay đổi mô học, góp phần tiên lượng và chẩn đoán phân biệt.

II.2. Điều trị

II.2.1. Chỉ định điều trị

Bệnh nhân có các biểu hiện sau:

- AST/ALT tăng hoặc bình thường.

- Gan còn bù (không bàng bụng, prothrombin bình thường...)
- Anti-HCV(+)
- HCV RNA trên ngưỡng phát hiện
- Tuổi > 18

Chống chỉ định:

- Bệnh nhân không tuân thủ.
- Trẻ em < 2 tuổi và phụ nữ mang thai.
- Có bệnh tự miễn.
- Có bệnh tuyến giáp.
- Có dấu hiệu suy nhược thần kinh
- Thận trọng đối với người lớn tuổi > 70 tuổi và trẻ em 2-17 tuổi

II.2.2. Phác đồ điều trị

- Trước khi dùng thuốc, cần tư vấn 3 vấn đề chính: hiệu quả, an toàn và giá thành của phác đồ điều trị cho bệnh nhân và gia đình. Nên loại trừ các bệnh tiểu đường, tim mạch, thần kinh, thai kỳ, suy giảm miễn dịch, bệnh tuyến giáp.
- Phác đồ điều trị chuẩn (standard of care): Peg-interferon alfa 2a hoặc 2b + ribavirin.

+ VGSV C do HCV genotype 1, 4, 6:

- ◇ Peg-IFN alfa 2a 180 mcg/tuần, tiêm dưới da bụng + ribavirin (1.000 mg/ngày, nếu cân nặng < 75 kg; 1.200 mg/ngày nếu cân nặng > 75 kg).
- ◇ Peg-IFN alfa 2b 1,5 mg/kg/tuần, liều ribavirin thay đổi theo cân nặng của bệnh nhân (< 65 kg: 800 mg/ngày, 65-85 kg: 1.000 mg/ngày, 85-105 kg: 1.200 mg/ngày, > 105 kg: 1.400 mg/ngày).
- ◇ Thời gian dùng thuốc: 48 tuần. Có thể kéo dài 72 tuần, hay rút ngắn lại 24 tuần, tùy theo vào nồng độ siêu vi ban đầu trước khi điều trị (< 2.10^6 copies/ml), đáp ứng siêu vi nhanh (rapid virologic response = RVR, nồng độ HCV RNA < 50IU/ml vào tuần 4 sau khi bắt đầu điều trị), hay đáp ứng siêu vi sớm (early virologic response = EVR, nồng độ siêu vi giảm ít nhất 100 lần so với nồng độ ban đầu) trong quá trình điều trị.
 - 24 tuần, nếu như bệnh nhân đạt được RVR.

- 72 tuần nếu bệnh nhân không đạt được RVR, hay bệnh nhân đạt được EVR nhưng nồng độ HCV RNA vẫn còn > 50IU/ml.
- Ngưng điều trị nếu bệnh nhân không đạt được EVR.

+ *VGSVC do HCV genotype 2,3:*

- IFN alfa 2a và 2b giống như trên.
- Ribavirin chỉ vào khoảng 800 mg/ngày, không phân biệt tuổi tác, cân nặng.
- Thời gian dùng thuốc: 24 tuần. Có thể rút ngắn còn 16 tuần nếu bệnh nhân đạt được RVR trong quá trình điều trị.

- Không có điều kiện điều trị phác đồ chuẩn, có thể sử dụng interferon alfa 2a hoặc 2b chuẩn, với liều 3 MUI/lần, 3 lần/tuần, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, phối hợp với ribavirin 800 - 1.200 mg/ngày. Thời gian điều trị kéo dài 6 tháng đối với HCV genotype 2, 3 và 12 tháng đối với HCV genotype 1, 4, 6.
- Trẻ em > 2 tuổi, có thể điều trị bằng interferon alfa 2a hoặc 2b 3 MUI/m² cơ thể/lần, 3 lần/tuần, hoặc peginterferon alfa 2b 1,5 mcg/kg/tuần, phối hợp với ribavirin 15 mg/kg/ngày. Thời gian điều trị: giống như người lớn.
- Cần lưu ý tác dụng bất lợi của interferon (rối loạn tâm thần, co giật, viêm võng mạc, bệnh tự miễn, rối loạn hô hấp và tim mạch, ức chế tủy xương...) và ribavirin (thiếu máu, dị dạng bào thai, suy thận, rối loạn tim mạch...).
- Bệnh nhân béo phì, gan nhiễm mỡ, tiểu đường cần lưu ý biện pháp giảm cân, kiểm soát đường huyết.
- Trường hợp đồng nhiễm HCV/HIV; chỉ định điều trị VGSVC khi CD4>200/ μ L và lưu ý độc tính ở gan cũng như phối hợp RBV - DDI.
- Đồng nhiễm HBV - HCV, xem xét dùng PEG - IFN alfa 2a và RBV (giống như điều trị VGSVC).

II.2.3. Theo dõi

– Trong khi điều trị:

+ Theo dõi lâm sàng, huyết đồ, transaminases hàng tháng.

+ Chú ý giảm liều RBV và Peg – IFN:

◇ Hemoglobin giảm:

- Hemoglobine < 10 g/dl: giảm liều RBV 200 mg/ngày.

- Hemoglobine < 8.5 g/dl: ngưng RBV.
 - ◇ Tiểu cầu giảm:
 - TC <80.000/mm³: giảm 50% liều peginterferon alfa 2b.
 - TC <50.000/mm³: giảm liều peginterferon alfa 2a còn 90 mcg/liều, nên ngưng peginterferon alfa 2b.
 - TC <25.000/mm³: nên ngưng peginterferon alfa 2a.
 - ◇ Bạch cầu giảm:
 - BC <1.500/mm³: giảm 50% liều peginterferon alfa 2b.
 - BC < 1.000/mm³: ngưng peginterferon alfa 2b.
 - ◇ Hoặc dựa vào BC đa nhân trung tính:
 - < 750/mm³: nên giảm liều peginterferon alfa 2a còn 135 mcg/liều, hoặc giảm 50% liều peginterfeon alfa 2b.
 - < 500/mm³: nên ngưng peginterferon alfa 2a và 2b.
 - + Theo dõi chức năng tủy xương, nồng độ ferritin mỗi 3 tháng.
 - + Khám chuyên khoa tâm thần, làm ECG, chụp X quang phổi khi có dấu hiệu gợi ý.
 - + Có thể dùng thêm GSF 300 mcg/lần (khi bạch cầu đa nhân trung tính giảm < 800/mm³), Erythropoietin 40.000 đơn vị/tuần tiêm dưới da để dự phòng giảm nguy cơ thiếu máu do dùng IFN/Peg - IFN.
 - + Kế hoạch hóa gia đình trong suốt thời gian điều trị, đặc biệt đối với phụ nữ trong lứa tuổi sinh đẻ.
 - Sau khi ngưng điều trị, tiếp tục theo dõi lâm sàng, amonotransferases, HCV RNA mỗi 3 tháng. Tránh mang thai ít nhất là 6 tháng sau khi ngưng thuốc.
- Một khi bệnh đạt được SVR, có nghĩa là nồng độ HCV RNA dưới ngưỡng 50IU/ml được xem là khỏi bệnh, nhưng nếu nồng độ HCV RNA xuất hiện trên ngưỡng phát hiện, có nghĩa là bệnh tái phát.